



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

HIPERTIROIDISMO E FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Ruben Emanuel Domingos Carlos

Janeiro 2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

HIPERTIROIDISMO E FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Ruben Emanuel Domingos Carlos

Orientado por:

Dra. Ana Paula Barbosa

Janeiro 2018

RESUMO

Hipertiroidismo é o quadro clínico decorrente do excesso de hormonas tiroideias no sangue, por um aumento da síntese e secreção destas hormonas por parte da glândula tiroideia. A osteoporose é a doença metabólica do osso mais prevalente nos humanos. É caracterizada por densidade óssea baixa, deterioração do tecido ósseo e disrupção da arquitectura óssea, o que condiciona uma frágil estrutura óssea, estando assim o risco de fractura aumentado. A osteoporose é uma doença silenciosa, sendo a sua principal manifestação, as fracturas de fragilidade. Estas definem-se como fracturas que ocorrem como resultado de uma força de baixa energia que em condições normais seria insuficiente para provocar uma fractura óssea. A localização mais comum deste tipo de fracturas é nas vertebrae, no colo do fémur e no punho. Estima-se que a osteoporose seja responsável, anualmente, em todo o mundo por cerca de 8,9 milhões de fracturas. Entre os diversos efeitos do excesso de hormonas tiroideias em circulação destacam-se, nesta revisão, o aumento do "turnover" ósseo e a estimulação de moléculas que promovem a reabsorção óssea. Estes efeitos originam uma diminuição da densidade mineral óssea e disrupção da arquitectura óssea, condicionando fragilidade óssea e levando em muitos casos à osteoporose. A fragilidade óssea causada por estes mecanismos associados ao hipertiroidismo, é reflectida num aumento do risco de fractura nos doentes com hipertiroidismo.

PALAVRAS- CHAVE:

- Hipertiroidismo
- Osteoporose
- Fracturas
- Densidade Mineral Óssea
- Turnover

ABSTRACT

Hyperthyroidism is the clinical condition due to the excess of thyroid hormones in the blood, by an increase in the synthesis and secretion of these hormones by the thyroid gland. Osteoporosis is the most common metabolic bone disease in humans. It is characterized by low bone mineral density, deterioration of bone tissue and disruption of bone architecture, which leads to bone fragility, where fracture risk is increased. Osteoporosis is a silent disease, whose main manifestation are fragility fractures. These are defined as fractures that occur as a result of a low energy force that under normal conditions would be insufficient to cause a bone fracture. The most common location of this type of fracture is in the vertebrae, the neck of the femur and the wrist. It is estimated that osteoporosis is responsible, annually, worldwide for about 8,9 millions fractures. Among the various effects of the excess of circulating thyroid hormones, the increase in bone turnover and the stimulation of molecules that promote bone resorption are highlighted in this review. These effects lead to a decrease in bone mineral density and disruption of the bone architecture, conditioning bone fragility and leading in many cases to osteoporosis. The bone fragility caused by these mechanisms associated with hyperthyroidism is reflected in an increased risk of fracture in patients with hyperthyroidism.

KEYWORDS:

- Hyperthyroidism
- Osteoporosis
- Fractures
- Bone mineral density
- Turnover

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

ÍNDICE

Introdução: Página 6

Discussão: Página 10

- As hormonas tiroideias e o osso: Página 10

- Hipertiroidismo e Osteoporose: Página 11

- Hipertiroidismo e Fracturas Osteoporóticas: Página 14

Conclusão: Página 15

Agradecimentos: Página 15

Bibliografia: Página 16

INTRODUÇÃO

Hipertiroidismo é o quadro clínico decorrente do excesso de hormonas tiroideias no sangue, por um aumento da síntese e secreção destas hormonas por parte da glândula tiroideia. O excesso destas hormonas T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina) em circulação leva ao aparecimento de um conjunto de sinais e sintomas que constituem a síndrome clínica da tirotoxicose. Esta síndrome tem repercussão em diferentes sistemas de órgãos, originando uma grande variedade de sinais e sintomas. Entre os quais estão:¹

- A nível constitucional aumento do apetite, perda de peso, intolerância ao calor e sudorese;
- A nível cardiovascular taquicárdia e palpitações;
- A nível pulmonar taquipneia;
- A nível gastrointestinal aumento do trânsito intestinal e do número de dejecções;
- A nível dermatológico pele quente e seca;
- A nível neurológico diminuição da concentração, ansiedade, tremor e perturbações do sono;
- A nível oftalmológico diplopia e proptose (sobretudo na doença de Graves).

A etiologia do hipertiroidismo é bastante vasta, sendo que existe um grande número de causas. As mais frequentes são a Doença de Graves, o bócio multinodular tóxico e o adenoma solitário tóxico¹. Existem ainda outras causas, entre as quais, a tirotoxicose induzida por tirotropina e tumores trofoblásticos.¹

A prevalência do hipertiroidismo nos Estados Unidos da América situa-se nos 1,2%² e na Europa nos 0,75%³, aumentando com a idade e sendo mais frequente no sexo feminino. A incidência anual na Europa é de cerca de 51 novos casos por cada 100 000 habitantes.³

O diagnóstico começa tal como para as outras perturbações da tiroide, pelo doseamento sérico de TSH e das fracções livres de T4 e T3. Através destes parâmetros pode-se averiguar se de facto existe hipertiroidismo ou não, e também distinguir o hipertiroidismo subclínico do clínico. Para além disso permite também averiguar a

presença de um hipertiroidismo secundário a alguma disfunção da hipófise, como por exemplo um adenoma pituitário ou uma resistência pituitária às hormonas tiroideias.⁴ No caso deste estudo analítico revelar uma TSH baixa e hormonas tiroideias elevadas, há que avaliar a causa. Para tal existem diferentes métodos. Os americanos optam mais frequentemente pelo teste de absorção de iodo radioactivo pela tiroide.² Este teste permite após a análise cintigráfica da tiroide perceber consoante o padrão de absorção de que etiologia se trata. Na Europa opta-se mais pela ecografia tiroideia⁵ que tem uma sensibilidade muito semelhante à do teste de absorção de iodo radioactivo. Por fim existe ainda o doseamento dos TRAb (anticorpos dos receptores de TSH) que são bastante uteis no diagnóstico da doença de Graves.⁶

O tratamento do hipertiroidismo depende do contexto próprio de cada doente, ou seja idade, sintomas, co-morbilidades e preferências. Actualmente existem 3 opções terapêuticas para o problema, os fármacos anti- tiroideus, o iodo radioactivo e a cirurgia.¹ Apesar de cada uma possuir as suas vantagens e desvantagens, pode-se aliar mais do que uma para atingir o objectivo terapêutico num doente. Exemplo disso são alguns casos de bócio multinodular tóxico em que se usa primeiro um fármaco antitiroideu para atingir o eutiroidismo através do bloqueio da síntese de hormonas tiroideias para em segundo lugar se efectuar o tratamento definitivo com cirurgia.¹ Para além disto e independentemente da causa de Hipertiroidismo, o tratamento dos sintomas adrenérgicos é feito com beta bloqueadores.⁷

O hipertiroidismo deve ser tratado, não só para diminuir o incómodo dos sintomas no doente mas também para prevenir as complicações decorrentes do hipertiroidismo. Estas são bem variadas indo desde complicações cardiovasculares, onde se destaca a fibrilhação auricular, até às complicações oculares como a oftalmopatia da doença de Graves. Para além destas temos ainda a nível neuromuscular a paralisia tirotóxica periódica, a nível reprodutor a ginecomastia e irregularidade menstrual e a nível osteo-articular a osteoporose.¹ Esta revisão, tal como indica o título, centra-se na relação entre o hipertiroidismo e as fracturas osteoporóticas, pelo que será dada especial atenção a esta complicação óssea do hipertiroidismo.

Osteoporose é a doença metabólica do osso mais prevalente nos humanos.⁸ É caracterizada por densidade óssea baixa, deterioração do tecido ósseo e disrupção da arquitectura óssea, o que condiciona uma frágil estrutura óssea, onde o risco de fractura está aumentado. O organismo possui um processo de remodelação óssea que permite manter a saúde do esqueleto. Neste processo o balanço entre a taxa de osso removido e a taxa de osso reposto, tende com a idade para uma maior taxa de osso removido. Esta situação contribui então, para uma menor densidade óssea e consequentemente maior fragilidade. Para além disso existem outros factores que também contribuem para uma menor densidade óssea como a menopausa, o uso de glicocorticoides e o aumento do "turnover" ósseo⁸.

Os critérios "padrão" para o diagnóstico de osteoporose assentam essencialmente nos resultados do teste de densidade mineral óssea (DMO) ou densitometria bifotónica, sendo que se na medição da DMO na coluna lombar ou no colo do fémur, o T-score for $\leq -2,5$ DP considera-se o diagnóstico de osteoporose.⁹ A partir deste T-score foram elaborados estudos tendo em vista a determinação da prevalência da osteoporose.

A osteoporose afecta cerca de 10,2 milhões de pessoas nos Estados Unidos¹⁰ e 27,6 milhões na União Europeia¹¹. A prevalência da osteoporose é globalmente superior nas mulheres afectando cerca de 8,2 milhões nos Estados Unidos¹⁰ e 22 milhões na União Europeia¹¹, ao passo que o número de homens afectados nos Estados Unidos e na União Europeia é respectivamente de 2 milhões¹⁰ e de 5,6 milhões.¹¹

O tratamento da osteoporose assenta numa combinação de medidas não farmacológicas (que também estão recomendadas à população geral para preservar a massa óssea) com medidas farmacológicas.⁸ As medidas não farmacológicas incluem uma dieta equilibrada com adequada ingestão de cálcio e vitamina D, evicção tabágica, diminuição do consumo excessivo de álcool, prevenção de quedas e exercício físico regular.⁸ As medidas farmacológicas incluem o uso de fármacos dos quais se destacam bisfosfonatos, calcitonina, teriparatide, inibidores de RANKL e moduladores dos receptores de estrogénio.⁸

O tratamento da osteoporose reveste-se de uma grande importância na medida em que permite prevenir a principal complicação da osteoporose, as fracturas de fragilidade.¹²

Estas definem-se como fracturas que ocorrem como resultado de uma força de baixa energia que em condições normais seria insuficiente para provocar uma fractura óssea.¹² A localização mais comum deste tipo de fracturas é nas vertebrae, no colo do fémur e no punho.⁸ Estima-se que a osteoporose seja responsável, anualmente, em todo o mundo por cerca de 8,9 milhões de fracturas.¹¹ Cerca de 3 milhões destas ocorrem na Europa.¹¹ Estas fracturas não só perturbam fortemente a qualidade de vida dos afectados, como também levam a um aumento do número de internamentos, de dias de trabalho perdidos, de medicações e de reabilitações, gerando um impacto económico enorme. Estima-se que em 2010, o impacto económico total da osteoporose e fracturas relacionadas tenha sido de 30,7 biliões e 20 biliões na Europa e nos Estados Unidos, respectivamente.¹³ Um ponto alarmante desta temática é que a demografia populacional aponta para um envelhecimento da população nos próximos anos, pelo que se prevê um aumento dos custos relacionados com a osteoporose. Estima-se que em 2050 o impacto económico total da osteoporose e fracturas relacionadas seja de 76,7 biliões e 50 biliões na Europa e nos Estados Unidos, respectivamente.¹³

A análise de diferentes estudos científicos, meta-análises e artigos de revisão, possibilitou a elaboração desta revisão do estado da arte acerca da relação entre o hipertiroidismo e as fracturas osteoporóticas.

DISCUSSÃO

As hormonas tiroideias e o osso

A acção das hormonas tiroideias é mediada por receptores nucleares, os receptores da hormona tiroideia (TR).¹⁴ Existem diferentes isoformas entre as quais TR α 1, TR α 2, TR β 1 e TR β 2. ¹⁴ Estes receptores são expressos numa grande parte das células e tecidos do corpo humano, entre os quais no tecido ósseo.¹⁵ A expressão destes receptores no osso pode demonstrar a influência das hormonas tiroideias no tecido ósseo. O TR α 1 é considerado o principal mediador funcional da triiodotironina no osso.¹⁶ Os osteoblastos e os condrócitos expressam TR α e TR β .¹⁶ Pelo que se infere que a triiodotironina tem papel na regulação da mineralização óssea e na condrogénese. Por outro lado o défice ou disfunção dos TR α leva a um atraso do crescimento, a alterações da mineralização óssea e a uma diminuição da densidade mineral óssea.¹⁵ A triiodotironina aumenta a proliferação, a diferenciação e a apoptose dos osteoblastos, ao aumentar o "turnover" ósseo. Provoca o aumento de marcadores de "turnover ósseo" como a osteocalcina.¹⁵ Para além disto, a triiodotironina estimula a IL-6 que é uma estimuladora da produção de osteoclastos.¹⁵ A TSH por sua vez, possui receptores (TSHR) não só nas células foliculares da tiróide mas também nos osteoblastos e nos osteoclastos.¹⁶ Esta hormona é considerada como um regulador negativo do "turnover" ósseo.¹⁵

Hipertiroidismo e Osteoporose

O hipertiroidismo, corresponde a um aumento de hormonas tiroideias em circulação e como tal um excesso de triiodotironina a actuar no osso. A triiodotironina promove o "turnover" ósseo, porém um excesso desta hormona promove o "turnover" de tal forma, que o ciclo de remodelação óssea encurta de uns aproximadamente 200 dias para cerca de metade.¹⁷ Um ciclo normal é constituído por cerca de 150 dias de formação óssea e cerca de 50 de reabsorção óssea.¹⁸ No hipertiroidismo ocorre um desequilíbrio entre as fases de formação e de reabsorção óssea, estando isso refletido nos marcadores de "turnover" ósseo²¹ no sangue: os marcadores de formação óssea (como a osteocalcina, a fosfatase alcalina óssea e P1NP) e os marcadores de reabsorção óssea (como os produtos da degradação do colagénio).²⁰ No hipertiroidismo os marcadores de reabsorção óssea alcançam valores 7-8 vezes mais elevados que os valores dos controlos.²¹ Os marcadores de formação óssea também se encontram elevados em comparação com os controlos mas não tão elevados quanto os de reabsorção.²¹ De facto, a fase de formação óssea, em termos de duração temporal, está reduzida em dois terços,¹⁵ o que causa uma perda de aproximadamente 10% de osso mineralizado em cada ciclo.¹⁷ Para além disso, ocorre também um aumento da reabsorção óssea que origina hipercalcémia,¹⁷ que pode inibir a PTH, o que favorece a hipercalcúria.¹⁷ A hipercalcúria funciona como mecanismo protector perante a hipercalcémia, no entanto leva a um balanço negativo de cálcio.¹⁷ Além disso, a PTH está em baixa concentração, o que condiciona uma redução da conversão da vitamina D na sua forma metabolicamente mais activa, o calcitriol.¹⁹ Os níveis baixos de calcitriol causam uma diminuição da absorção intestinal de cálcio e consequentemente perda de cálcio nas fezes.¹⁷ O aumento do "turnover" ósseo no hipertiroidismo leva também a uma deterioração da microarquitECTURA óssea.²⁰

Todos estes mecanismos descritos acima apontam para um efeito deteriorativo do hipertiroidismo no osso, com perda de massa e de mineralização óssea. Assim, vários mecanismos apontam para o hipertiroidismo como uma causa de osteoporose. Existem diversos estudos científicos que comprovam a relação entre o hipertiroidismo e a osteoporose. Uma meta- análise de 2003,²² cujo objectivo era examinar as alterações na DMO e no risco de fractura após o tratamento do hipertiroidismo, mostrou que a DMO está significativamente diminuída em doentes com hipertiroidismo não tratado. Para

além disso mostrou ainda, um aumento da DMO para valores normais em indivíduos a fazer tratamento anti- tireoideu há pelo menos um ano. Portanto esta meta- análise sugere uma relação entre o hipertireoidismo não tratado e a diminuição da DMO, que leva à osteoporose. Sugere também que a diminuição da DMO pode ser reversível. Um estudo de 2011,²¹ elaborado com 52 doentes do sexo masculino com hipertireoidismo e cujo objetivo era estudar o impacto da duração e gravidade do hipertireoidismo na DMO e nos marcadores de "turnover" ósseo, demonstrou alguns dados interessantes: uma correlação positiva entre as fracções livres de T4 e T3 e os marcadores de "turnover" ósseo, o que sugere que quanto mais severo for o hipertireoidismo maior será o "turnover" ósseo. Uma correlação negativa entre a duração do estado tirotóxico e a densidade mineral óssea, sugerindo assim que quanto maior a duração do hipertireoidismo não tratado menor será a DMO. Um estudo populacional de 2009,²³ cujo universo de estudo foram 6722 mulheres (5778 sem patologia tiroideia auto- declarada e 944 com patologia tiroideia auto- declarada) mostrou que as mulheres com valores de TSH mais baixos (<0,5 mU/l) eram as que tinham menor DMO no antebraço. Isto aponta para que quanto mais grave for o hipertireoidismo menor será a DMO, pelo que maior será o risco de originar osteoporose. Este estudo²³ que foi feito com mulheres em conjugação com o estudo mostrado previamente²¹ que foi feito com homens, demonstra que a gravidade do hipertireoidismo leva à diminuição da DMO tanto em homens como em mulheres. Uma revisão de 2013,¹⁶ refere que a relação entre hipertireoidismo não tratado e a diminuição da densidade mineral óssea é evidente em ambas classes, mulheres na pré-menopausa e mulheres na pós- menopausa. Um estudo caso-controlo de 2017,²⁴ cujo objectivo era, entre outros, estudar os efeitos do hipertireoidismo e das suas etiologias na DMO, mostrou que a etiologia do hipertireoidismo não parece influenciar a DMO reduzida que se observa no hipertireoidismo. Pelo que sugere que a grande influência na DMO provém do estado tirotóxico e não da etiologia do hipertireoidismo. O hipertireoidismo associa-se a perda de peso que por sua vez, associa-se a perda de massa óssea. Portanto poderia ser razoável admitir que a baixa densidade óssea verificada no hipertireoidismo se pudesse dever à perda de peso e não a um efeito direto da função tiroideia no osso. Porém, o estudo de Roterdão²⁵ veio sugerir que de facto existe um efeito direto na densidade óssea por parte da função tiroideia, aparte do efeito da perda de peso. No que toca ao hipertireoidismo subclínico, a evidência disponível não é tão vasta nem esclarecedora quanto para o hipertireoidismo clínico. Porém, uma meta- análise de 2017,²⁶ que

comparou estudos acerca da DMO de vários locais anatómicos, entre indivíduos de ambos sexos com hipertiroidismo subclínico e indivíduos controlo, demonstrou uma diminuição da DMO ao nível do colo do fémur nas mulheres com hipertiroidismo subclínico face às mulheres- controlo. No entanto em locais como a coluna lombar tal não se verificou, além de que nos homens não se verificou em qualquer região anatómica.

Hipertiroidismo e Fracturas Osteoporóticas

O hipertiroidismo condiciona uma diminuição da DMO, levando em muitos casos à osteoporose. O hipertiroidismo origina um aumento do "turnover" ósseo que por sua vez resulta em perda de osso mineralizado, afectando assim a microarquitECTURA óssea. Deste modo, entende-se que o hipertiroidismo leva a uma perda de quantidade e de qualidade de osso, o que condiciona fragilidade óssea. Esta fragilidade óssea facilita a ocorrência da principal complicação da osteoporose, as fracturas de fragilidade ou fracturas osteoporóticas. Existe evidência científica que comprova a relação entre hipertiroidismo e fracturas osteoporóticas. Uma meta- análise de 2003,²² cujo objectivo era examinar as alterações na DMO e no risco de fractura após o tratamento do hipertiroidismo, demonstrou um aumento exponencial do risco relativo de fractura do colo do fémur com a idade em indivíduos com hipertiroidismo face a indivíduos controlo. Um estudo caso- controlo de 2005,²⁷ cuja amostra englobou mais de 124 mil casos e em que por cada caso havia 3 controlos semelhantes em idade e género sugeriu que pacientes com hipertiroidismo possuem um risco aumentado para qualquer fractura. Sugeriu também que os medicamentos anti- tiroideus associam-se a uma diminuição do risco de qualquer fractura. Uma meta- análise de 2017,²⁶ demonstrou um aumento do risco relativo para fracturas em qualquer localização anatómica em indivíduos com hipertiroidismo subclínico face aos controlos. Estes estudos acabam por comprovar a relação de DMO diminuída com risco aumentado de fractura. Pois o hipertiroidismo para além de levar a uma diminuição da DMO associa-se também a um risco aumentado de fractura.

CONCLUSÃO

Esta revisão do estado da arte acerca da relação entre o hipertireoidismo e as fracturas osteoporóticas, permitiu não só entender a relação em questão mas também os mecanismos que originam tal relação. A fisiopatologia assume então, um papel nuclear na compreensão de qualquer doença e de suas complicações. O Hipertireoidismo não tratado pelo despoletamento desenfreado de mecanismos que actuam na regulação óssea, condiciona uma fragilidade óssea que por sua vez aumenta o risco de fractura.

AGRADECIMENTOS

De todas as especialidades existentes na medicina, a endocrinologia é uma das que mais interesse me desperta. O interesse surgiu quando, no início do curso, na disciplina de Bioquímica aprendi os princípios básicos da fisiologia hormonal. Mais tarde tive a sorte de ser aluno do Professor Doutor Mário Mascarenhas nas disciplinas de Fisiopatologia no 3º ano e na opcional de Endocrinologia no 4º ano, sendo que nessas ocasiões acabei por ter a oportunidade de ter um maior contacto com o mundo da Endocrinologia, que me surpreendeu bastante. No 5º ano, as aulas de Endocrinologia levaram-me a cimentar ainda mais este interesse pela especialidade e ao mesmo tempo a ponderar fortemente realizar nesta Clínica Universitária o meu trabalho final de mestrado. Porém, para a realização deste trabalho para além do meu interesse, foi também fundamental o apoio do Professor Doutor Mário Mascarenhas, a quem quero agradecer por toda a atenção, disponibilidade e motivação que me deu ao longo da elaboração deste trabalho. Quero também agradecer à minha orientadora Dra. Ana Paula Barbosa pela disponibilidade que demonstrou em aceitar orientar o meu trabalho. Por último, quero agradecer à minha família e aos meus amigos por todo o apoio que me deram ao longo desta caminhada.

BIBLIOGRAFIA

1. De Leo, S., Lee, S., & Braverman, L. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388(10047), 906-918. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00278-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00278-6)
2. Bahn, R., Burch, H., Cooper, D., Garber, J., Greenlee, M., & Klein, I. et al. (2011). Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 21(6), 593-646. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
3. Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., & Galofré, J. (2014). The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(3), 923-931. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
4. Vaidya, B., & Pearce, S. (2014). Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ*, 349(aug21 7), g5128-g5128. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5128>
5. Kahaly, G., Bartalena, L., & Hegedüs, L. (2011). The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: A European Perspective. *Thyroid*, 21(6), 585-591. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.2106.ed3>
6. Tozzoli, R., Bagnasco, M., Giavarina, D., & Bizzaro, N. (2012). TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 12(2), 107-113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.003>
7. Igor Kravets, MD, Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, New York. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 1;93(5):363-370.
8. Cosman, F., de Beur, S., LeBoff, M., Lewiecki, E., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(10), 2359-2381. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>

9. Siris, E., Adler, R., Bilezikian, J., Bolognese, M., Dawson-Hughes, B., & Favus, M. et al. (2014). The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis International*, 25(5), 1439-1443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>
10. Wright, N., Looker, A., Saag, K., Curtis, J., Delzell, E., Randall, S., & Dawson-Hughes, B. (2014). The Recent Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Mass in the United States Based on Bone Mineral Density at the Femoral Neck or Lumbar Spine. *Journal Of Bone And Mineral Research*, 29(11), 2520-2526. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2269>
11. Hernlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., & Stenmark, J. et al. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives Of Osteoporosis*, 8(1-2). <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>
12. Varacallo, M., & Fox, E. (2014). Osteoporosis and Its Complications. *Medical Clinics Of North America*, 98(4), 817-831. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.03.007>
13. Pisani, P., Renna, M., Conversano, F., Casciaro, E., Di Paola, M., & Quarta, E. et al. (2016). Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World Journal Of Orthopedics*, 7(3), 171. <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v7.i3.171>
14. Nicholls, J., Brassill, M., Williams, G., & Bassett, J. (2012). The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *Journal Of Endocrinology*, 213(3), 209-221. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-12-0059>
15. Tuchendler, D., & Bolanowski, M. (2014). The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research*, 7(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13044-014-0012-0>
16. Gorka, J., Taylor-Gjevre, R., & Arnason, T. (2013). Metabolic and Clinical Consequences of Hyperthyroidism on Bone Density. *International Journal Of Endocrinology*, 2013, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/638727>

17. Reddy, P. A., Harinarayan, C. V., Sachan, A., Suresh, V., & Rajagopal, G. (2012). Bone disease in thyrotoxicosis. *The Indian Journal of Medical Research*, 135(3), 277–286
18. Williams, G. (2012). Thyroid Hormone Actions in Cartilage and Bone. *European Thyroid Journal*. <http://dx.doi.org/10.1159/000345548>
19. Khundmiri, S., Murray, R., & Lederer, E. (2016). PTH and Vitamin D. *Comprehensive Physiology*, 561-601. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c140071>
20. Paul, T., Shetty, S., Kapoor, N., Bondu, J., & Thomas, N. (2016). Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 20(6), 846. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.192914>
21. El Hadidy, E., Ghonaim, M., El Gawad, S., & El Atta, M. (2011). Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocrine Disorders*, 11(1). <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-11-15>
22. Vestergaard, P., & Mosekilde, L. (2003). Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. *Thyroid*, 13(6), 585-593. <http://dx.doi.org/10.1089/105072503322238854>
23. Svare, A., Nilsen, T., Bjoro, T., Forsmo, S., Schei, B., & Langhammer, A. (2009). Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *European Journal Of Endocrinology*, 161(5), 779-786. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-09-0139>
24. Barbosa, A., Mascarenhas, M., Bicho, M., Janeiro, J., & Oliveira, A. (2017). The main autoimmune and nonautoimmune etiologies of endogenous hyperthyroidism do not seem to influence the increased prevalence of morphometric vertebral fractures and osteoporosis in Portuguese men. *Osteoporosis And Sarcopenia*, 3(3), 149-154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2017.08.099>

25. van der Deure, W., Uitterlinden, A., Hofman, A., Rivadeneira, F., Pols, H., Peeters, R., & Visser, T. (2007). Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clinical Endocrinology*, 0(0), 070907132242005-???. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03016.x>
26. Yang, R., Yao, L., Fang, Y., Sun, J., Guo, T., Yang, K., & Tian, L. (2017). The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal Of Bone And Mineral Metabolism*. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-017-0828-5>
27. Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2005). Influence of Hyper- and Hypothyroidism, and the Effects of Treatment with Antithyroid Drugs and Levothyroxine on Fracture Risk. *Calcified Tissue International*, 77(3), 139-144. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-005-0068-x>